

간질중첩증 후 가역적 팽대병변을 보인 환자에서 나타난 장기간의 전두엽장애

박형준¹ · 조양제¹ · 한상돈¹ · 이영준² · 이병인¹ · 허 경¹

연세대학교 의과대학 신경과학교실,¹ 정신과학교실²

Long-Term Dysfunction of Frontal Lobe in a Patient with Isolated Reversible Splenial Lesion after Status Epilepticus

Hyung Jun Park, M.D.¹, Yang-Je Cho, M.D.¹, Sang Don Han, M.D.¹,
Young-joon Lee, MA.², Byung In Lee, M.D.¹ and Kyoung Heo, M.D.¹

Departments of Neurology¹ and Psychiatry,² Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Reversible splenial edema has been often reported in epilepsy patients. Clinical presentation is reported to be silent in general. We experienced a patient with splenial lesion and cognitive dysfunction. A 21-year-old man underwent video-EEG monitoring for preoperative evaluation. He had suffered from viral encephalitis eight years ago and developed chronic drug-resistant epilepsy. After antiepileptic drugs withdrawal, he developed eight episodes of secondarily generalized tonic-clonic seizures for several hours and some seizures were repeated without recovery of consciousness. Majority of ictal EEG onset presumed to originate from the left frontal region. After

seizures he had shown disorientation and irritability with gradual recovery. Brain MRI demonstrated a splenial lesion. Though splenial lesion disappeared on follow-up MRI, neuropsychological test demonstrated frontal lobe dysfunction 6 months later compared with that performed just before the video-EEG monitoring. We report a patient with isolated reversible splenial lesion associated with long term dysfunction of frontal lobe. (J Korean Epilep Soc 2007;11(1):54-58)

KEY WORDS : Status epilepticus · Splenial lesion · Frontal lobe dysfunction.

서론

발작, 특히 간질중첩증이 있는 후에 생기는 뇌 자기공명영상(MRI)상의 가역적 변화는 잘 알려져 있는 사실이다. 뇌 MRI상에서 나타나는 이러한 가역적 병변은 뇌파상 간질발작의 초점과 일치되어 주로 대뇌피질이나 피질하에서 관찰된다. 따라서 이러한 MRI상의 변화로 간질발작의 초점을 역으로 추측할 수도 있다.^{1,2} 그러나 뇌 MRI상의 병변과 간질발작의 초점이 항상 일치하지는 않는다. 항경련제의 내성으로 수술을 위해 내원한 간질환자를 대상으로 시행했던 뇌 MRI상에서 뇌량의 팽대부위(splenium

of corpus callosum)로 가역적인 변화가 종종 보고되고 있다.³⁻⁵ Nelles 등은 비디오-뇌파 모니터링을 했던 간질 환자에서 뇌량팽대의 변화를 보이는 유병율을 조사한 결과 891명 중 6명으로 총 0.7%에서 발견할 수 있었다.⁵ 그러나, 이러한 뇌량팽대의 변화가 있음에도 모두 환자의 임상증상에는 아무런 변화가 없었다. 본 증례는 수술 전 검사를 위해 항경련제를 끊고 비디오-뇌파 모니터링을 하던 중 시행한 뇌 MRI상 뇌량팽대에 변화가 일시적으로 나타났다. 그러나 이전 증례와는 달리 일시적인 혼동 증상과 장기간의 전두엽 기능장애가 동반되었기에 이를 보고하는 바이다.

증례

21세 남자가 항경련제에 내성이 있는 난치성 간질에 대한 수술의 사전평가로 비디오-뇌파 모니터링을 받기 위하여 내원하였다. 과거력상 13세에 바이러스성 뇌염을

Received 31 January 2007
Accepted 10 May 2007

Corresponding author: Kyoung Heo, M.D., Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
E-Mail: kheo@yuhs.ac

않은 후로 발작이 나타나서 항경련제 복용을 시작하였다. 내원 전까지 하루에 valproic acid 600 mg, oxcarbazepine 1,200 mg, topiramate 200 mg을 복용하고 있었다. 내원 2년 전에 타 병원에서 시행한 뇌 MRI상에서는 양측 해마경화 외에 다른 소견은 관찰되지 않았고 내원 5일전에 시행했던 ¹⁸F-FDG 뇌 양자방출 단층촬영 스캔(¹⁸F-FDG PET scan)에서는 양측 내측 측두엽과 좌측 중심고랑으로 동위원소의 흡착이 감소되어 있었다. 내원 4일전 신경심리평가를 시행하였고, 사용된 평가 도구는 한국판-웍슬러 성인용 지능검사(Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale: K-WAIS), 웍슬러 기억력 검사 3판(Wechsler Memory Scale-Third Edition: WMS-III), 위스콘신 카드 분류 검사(Wisconsin Card Sorting Test Computer Version-2: WCST CV-2) 등이었다. 전체 지능은 79로 경계선 수준이었고 전반적 기억기능에서 현저한 저하를 보였으나 언어적 재료에 대한 주의력과 추상적 개념 형성 능력과 실행기능은 양호하게 유지되었다(Table 1).

혈액검사결과에서는 특이소견이 보이지 않았다. 비디오 뇌파 모니터링을 위해 내원 1일째 저녁 oxcarbazepine 600 mg, 내원 2일째 오전 oxcarbazepine 300 mg만을 투여한 후에 모든 항경련제를 중단하였다. 이후 내원 4일째까지 발작은 없었고 내원 5일째 밤부터 6일째 오전까지 8회의 2차 전신발작이 있었고, 8회 발작 중에는 발작 사이에 의식회복 없이 다시 발작이 시작된 경우도 있었다. 간질중첩증을 조절하기 위하여 간헐적으로 lorazepam

과 diazepam을 정맥주사 하였고 같은 날 저녁부터 내원 전에 복용하던 항경련제를 다시 복용하기 시작하였다. 항경련제 투여 이후 발작은 조절되었으나 환자는 현재 입원하고 있는 곳을 모르고 낮과 밤을 구분을 못하며 사람을 알아보지 못하는 등의 지남력 장애와 가만히 있지 못하고 밖으로 뛰쳐나가려고 하는 등의 안전부절증이 지속적으로 관찰되었다. 내원 기간 중 시행했던 비디오-뇌파 모니터링상 발작간(interictal) 간질파는 양측 전두엽과 측두엽에서 독립적 혹은 동시 발생하는 다초점 극파가 주로 좌측 전두엽에서 관찰할 수 있었고 발작중(ictal) 간질파는 총 12회 중 10회(83%)가 좌측 전두엽에서 시작되어 간질초점은 좌측 전두엽으로 생각하였다(Figure 1). 발작이 멈춘 후 안전부절증과 지남력장애가 있던 시기에 뇌파검사에서 비경련성 간질중첩증을 의심할만한 소견은 관찰되지 않았다. 발작 1일 후 뇌척수액검사를 시행하였으나 정상이었고 뇌 MRI상 뇌량 팽대부위에 작은 타원형 병변이 관찰되었다. 이 병변은 T2강조영상과 확산강조영상에서 신호증강을 보이고 겔보기 확산 계수 지도(ADC map: apparent diffusion coefficient map)에서는 신호감소를 보여 세포독성 병변을 시사하는 소견이었다(Figure 2). 이후 고용량 스테로이드를 5일간 투여하였고 환자의 의식상태는 점차 회복되기 시작하였으나 발작 20일정도 지난 후에야 지남력이 완전히 회복될 수 있었다.

6개월 후에 시행된 뇌 MRI에서 뇌량팽대 병변은 관찰되지 않았다. 그러나, 추적검사로 시행했던 신경심리검사에서 지능과 기억력은 이전 검사와 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 추상적 개념 형성 능력은 현저히 저하되었고 보속반응 역시 두드러지게 증가하는 등 이전에는 관찰되지 않던 실행성 기능부전 등의 전두엽 기능장애가 관찰되었다(Table 1).

고 찰

본 증례는 비디오 뇌파 모니터링 중 간질중첩증이 있었고 뇌량팽대의 가역적 변화를 보였으며 장기간의 전두엽 기능장애를 신경심리검사를 통해 확인한 경우이다. 일반적으로 뇌량은 양측 뇌반구의 정보를 연결해주는 역할을 하고 특히 뇌량의 후방부에 있는 팽대는 시각정보의 전달에 관계된다고 알려져 있다. 그러나 뇌량팽대의 손상이 인지기능 장애를 유발시킨다는 보고가 드물게 있다. Doherty 등은 알코올중독, 비타민결핍, 외상, 바이러스성 또는 세균성 뇌염, 종양, 방사선치료, 항암요법, 저혈당, 저나트륨증, 고나트륨증, 뇌경색 등의 이유로 MRI상

Table 1. Comparison between neuropsychological tests before and 6 months after status epilepticus

Variables	Before SE	6months after SE
Measures of intellectual performance (K-WAIS)		
VIQ	81	77
PIQ	80	87
FSIQ	79	80
Measures of memory function (WMS-III)		
Immediate memory		
Auditory	65 (1%ile)	71 (3%ile)
Visual	65 (1%ile)	53 (0.1%ile)
Delayed memory		
Auditory	45 (<0.1 %ile)	52 (0.1%ile)
Visual	65 (1 %ile)	47 (<0.1%ile)
Working memory	60 (0.4 %ile)	70 (2%ile)
Measures of executive function (WCST)		
No. of Trials administered	106	128
Conceptual level responses	77 (47%ile)	45 (2%ile)
Perseverative error	13 (37%ile)	35 (1%ile)
Perseverative response	14 (39%ile)	41 (1%ile)

SE, status epilepticus

뇌량팽대가 주된 변화를 보인 환자 43명의 임상양상을 분석하였고 이중 9명은 자신들이 경험한 환자였다.⁶ 환자들 중 35명(60%)에서 지남력 장애와 흥분, 섬망이 있었다.

그러나 무증상이었던 증례가 15명(26%)이었고, 특히 본 환자와 마찬가지로 간질환자에서 비디오-뇌파 모니터링 중 관찰된 증례는 모두 무증상이었다. Tada 등은 뇌염이

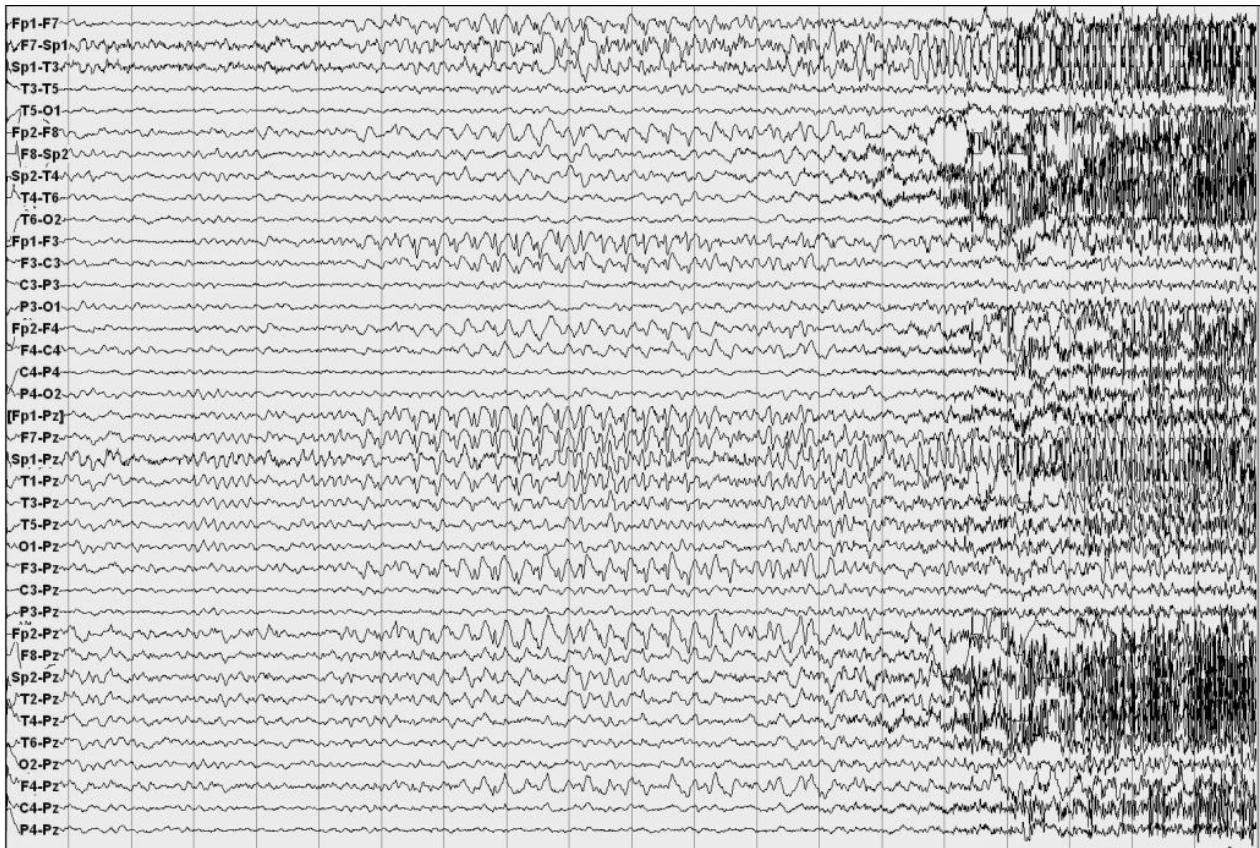


Figure 1. Ictal EEG discharges evolving from the left frontal region and rapidly spreading to whole brain.

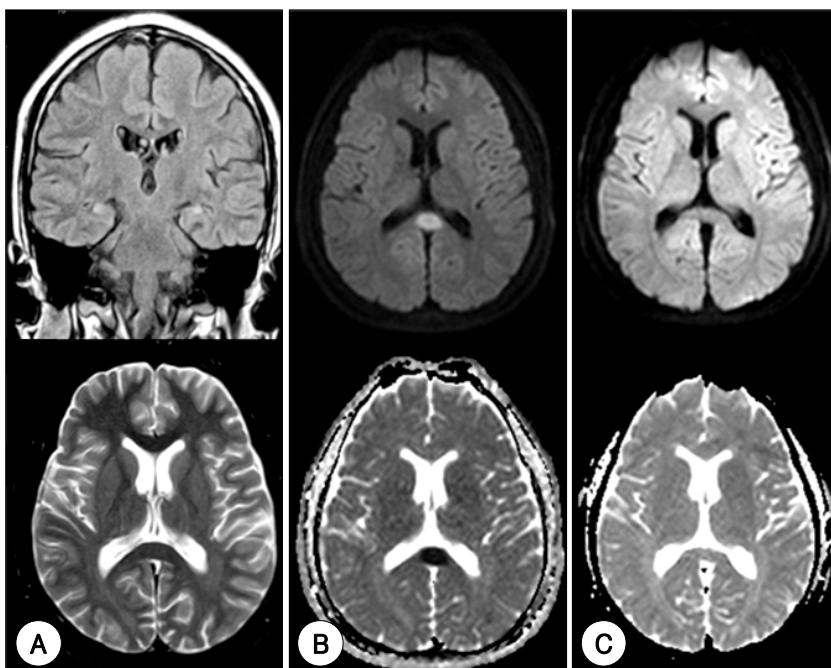


Figure 2. A: Brain MRI 2 years before status epilepticus showed bilateral hippocampal sclerosis. B: Brain MRI just performed after status epilepticus revealed: a small, oval shape lesion in the splenium: hypointensity in ADC map and hyperintensity in both T2WI and DWI, suggesting cytotoxic edema. C: Brain MRI 6 months later showed disappearance of the lesion involving splenium.

있던 7명의 환자와 발열을 동반한 신경학적 장애가 있던 8명의 원인불명 뇌병증환자에서 뇌량팽대 부위에만 가역적 변화가 있었던 증례를 보고하였다.⁷ 이 환자들에서 나타난 신경학적 증상을 보면 의식변화가 12명으로 가장 많았고 경련 8명, 현훈 2명, 운동장애, 실명, 실조, 진전순으로 관찰되었으나 모두 1달 이내에 아무런 장애 없이 정상생활을 할 정도로 회복된 정도의 장애였다. 결국 이 두 논문은 인지기능과는 거리가 있을 것 같은 뇌량팽대가 지남력 장애 및 심망 같은 의식변화나 인지기능과 관련될 수 있다는 가능성을 보여주고 있다.

간질환자에서의 뇌량팽대 변화가 있는 증례가 늘어남에 따라 이에 대한 병리생리에 대한 설명도 항경련제의 독성이라는 설, 모니터링 시 늘어나는 2차 전신발작으로 인해 발작과 뇌량을 통해 과급되어 나타나는 변화라는 설 등이 제시되었다.^{3,4} 그러나 Polster 등이 3명의 증례를 보고하였는데 모든 환자의 내원 당시 측정된 항경련제 혈중농도가 정상범위였고, 항경련제를 줄인 후 시행한 모니터링기간 중 2명의 증례는 발작이 없었음에도 뇌량팽대의 병변이 나타났다. Polster 등은 기존에 제시된 가설에 부합하지 않는 팽대의 병리과정을 설명하기 위해 아르기닌-바소프레신(arginine-vasopressin)의 역할을 제시하였다.⁴ 이는 뇌의 수액량에 영향을 주는 지역적인 뇌혈류를 조절하는 아르기닌-바소프레신의 대사과정이 carbamazepine과 phenytoin 등의 항경련제에 영향을 받아 혈중농도가 일정하게 유지되고 있다가 비디오-뇌파 모니터링을 위해 항경련제를 중단하면 이에 따라 아르기닌-바소프레신 농도의 변화가 생겨서 뇌의 국소적인 변화가 생겨서 뇌량팽대의 병변이 생긴다고 설명하고 있다. 뇌파모니터링 중 나타난 팽대병변이 있던 환자들은 한가지 공통점이 있는데 아무런 임상증상을 보이지 않는다는 것이다. 따라서 비록 팽대부위로 뇌염이나 뇌병증이 있는 경우 인지장애가 드물게 올 수 있다고는 할지라도 이 점을 생각하면 본 증례의 장기간에 나타난 인지기능의 장애를 뇌량팽대 변화로 설명하기에는 한계가 있다. 즉 MRI상 보였던 팽대병변은 단지 일시적으로 항경련제를 끊거나 발작과 관련되어 나타나 병변이었고, 전두엽 기능장애를 가져왔던 것은 MRI상의 변화를 보이진 않았으나 간질증첩증에 의한 불가역적인 뇌손상(특히 간질초점으로 추측되는 좌측 전두엽) 때문이었을 가능성이 높다.

간질증첩증 후에 뇌 실질의 변화를 뇌 MRI를 통해 확인한 경우가 종종 보고되고 있으므로 이에 따른 기능장애가 생길 것이라는 것은 일반적으로 널리 알려져 있는 것은 사실이나 신경심리검사를 통해 이를 객관화한 경우

는 많지 않다. 간질증첩증이 성인에서 인지장애를 일으킬 수 있다는 것은 Dodril와 Wilensky가 성인 143명의 간질환자를 대상으로 5년의 시간간격을 두고 신경심리검사를 시행한 전향적인 보고를 통해 입증하였다.⁸ 측두엽 간질환자에 비해 전두엽 간질환자는 그 수가 적고, 발작양상도 다양하며, 간질과 또한 넓게 퍼져있거나 빠르게 전파되기 때문에 이들을 대상으로 한 연구는 상대적으로 적다. 따라서 간질증첩증과 연관되어 보이는 변화뿐만 아니라 일반적인 전두엽 간질환자에서 보이는 신경심리적 측면에 대한 연구는 드물다. Helmstaedter는 전두엽 간질환자와 측두엽 간질환자에서의 신경심리검사결과를 비교하였고 전두엽 간질환자에서 측두엽 간질 환자에 비해 운동계획 및 조절(motor programming and coordination), 반응 유지와 억제(response maintenance and inhibition) 같은 수행능력의 장애를 보인다는 것을 확인하였다.⁹ Upton 역시 발작양상과 뇌파 모니터링, 뇌영상상을 통해서 간질 초점의 위치에 따라 좌측 전두엽 군과 우측 전두엽 군, 좌측 측두엽 군과 우측 측두엽 군으로 나누어 신경심리검사를 시행한 후 비교하였다. 이 연구에서 좌우 측 전두엽 간질 환자들간의 인지기능의 차이를 확인하지는 못했으나 전두엽 간질환자들에서 일반적으로 알려져 수행능력을 비롯한 전두엽 기능장애가 있다는 것을 확인할 수 있었다.¹⁰ 전두엽은 실행성기능, 작동기억, 운동 계획과 조절, 반응의 유지와 억제, 인지기능 등을 담당한다. 따라서 본 증례에서 심경심리검사를 통해 입증된 실행성 기능부전장애는 비록 뇌 MRI상으로는 변화가 없었으나 간질증첩증으로 간질초점이었던 전두엽의 기능저하를 보여준 것이라 하겠다.

저자들은 간질증첩증 후 시행한 MRI상 가역적 팽대의 변화를 보였으나 간질초점이 있던 전두엽의 기능저하를 신경심리검사를 통해 확인하였기에 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Kim JA, Chung JL, Yoon PH, *et al.* Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. *AJNR* 2001;22:1149-60.
2. Chan S, Chin SS, Kartha K, *et al.* Reversible signal abnormalities in the hippocampus and neocortex after prolonged seizures. *AJNR* 1996;17:1725-31.
3. Kim SS, Chang KH, Kim ST, *et al.* Focal lesion in the splenium of the corpus callosum in epileptic patients: antiepileptic drug toxicity?. *AJNR* 1999;20:125-9.
4. Poleter T, Hoppe M, Ebner A. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum: three further cases in epileptic patients and a pathophysiological hypothesis. *JNNP* 2001;70:459-63.
5. Nelles M, Bien CG, Kirthen M, von Falkenhause M, Urbach H. Transient splenium lesions in presurgical epilepsy patients: incidence

Long-Term Dysfunction in Reversible Lesion after SE

- an pathogenesis. *Neuroradiology* 2006;48:443-8.
6. Doherty MJ, Javadev S, Watson NE, Konchada RS, Hallam DK. Clinical implications of splenium magnetic resonance imaging signal changes. *Arch Neurol* 2005;62:433-7.
 7. Tada H, Takananishi J, Barkovich J, *et al.* Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004;63:1854-8.
 8. Dodrill CB, Wilensky AJ. Intellectual impairment as an outcome of status epilepticus. *Neurology* 1990;40 (suppl 2):S23-7.
 9. Helmstaedter C, Kemper B, Elger CE. Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 1996;34:399-406.
 10. Upton D, Thompson PJ. General neuropsychological characteristics of frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;23:169-77.